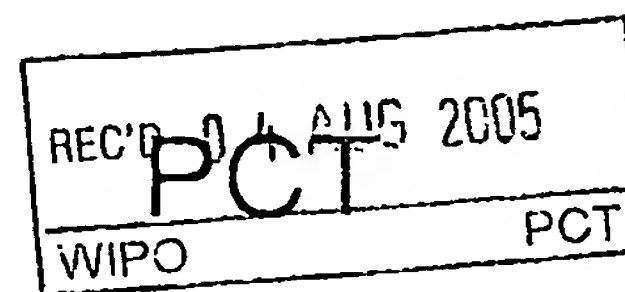


# TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS

Expéditeur : L'ADMINISTRATION CHARGÉE DE  
LA RECHERCHE INTERNATIONALE



Destinataire :

voir le formulaire PCT/ISA/220

## OPINION ÉCRITE DE L'ADMINISTRATION CHARGÉE DE LA RECHERCHE INTERNATIONALE (règle 43bis.1 du PCT)

Date d'expédition

(jour/mois/année) voir le formulaire PCT/ISA/210 (deuxième feuille)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire  
voir le formulaire PCT/ISA/220

### POUR SUITE À DONNER

Voir le point 2 ci-dessous

Demande internationale No.

PCT/FR2005/000713

Date du dépôt international (jour/mois/année)

25.03.2005

Date de priorité (jour/mois/année)

29.03.2004

Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB

A61K31/5415, A61K45/06, A61P27/16

Déposant

SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET ...

1. La présente opinion contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :

- ☒ Cadre n° I Base de l'opinion
- ☐ Cadre n° II Priorité
- ☐ Cadre n° III Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- ☐ Cadre n° IV Absence d'unité de l'invention
- ☒ Cadre n° V Déclaration motivée selon la règle 43bis.1(a)(i) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- ☒ Cadre n° VI Certains documents cités
- ☐ Cadre n° VII Irrégularités dans la demande internationale
- ☒ Cadre n° VIII Observations relatives à la demande internationale

### 2. SUITE À DONNER

Si une demande d'examen préliminaire internationale est présentée, la présente opinion sera considérée comme une opinion écrite de l'administration chargée de l'examen préliminaire international, sauf dans le cas où le déposant a choisi une administration différente de la présente administration aux fins de l'examen préliminaire international et que l'administration considérée a notifié au Bureau international, selon la règle 66.1bis.b), qu'elle n'entend pas considérer comme les siennes les opinions écrites de la présente administration chargée de la recherche internationale.

Si, comme cela est indiqué ci-dessus, la présente opinion écrite est considérée comme l'opinion écrite de l'administration chargée de l'examen préliminaire international, le déposant est invité à soumettre à l'administration chargée de l'examen préliminaire international une réponse écrite, avec le cas échéant des modifications, avant l'expiration d'un délai de 3 mois à compter de la date d'envoi du formulaire PCT/ISA/220 ou avant l'expiration d'un délai de 22 mois à compter de la date de priorité, le délai expirant le dernier devant être appliqué.

Pour plus de détails sur les possibilités offertes au déposant, se référer au formulaire PCT/ISA/220.

3. Pour de plus amples détails, se référer aux notes relatives au formulaire PCT/ISA/220.

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la  
recherche internationale



Office européen des brevets - P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas  
Tél. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl  
Fax: +31 70 340 - 3016

Fonctionnaire autorisé

Cielen, E

N° de téléphone +31 70 340-4540



---

**Cadre n°I Base de l'opinion**

---

1. En ce qui concerne la **langue**, la présente opinion a été établie sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.  
☐ La présente opinion a été établie sur la base d'une traduction de la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée dans la langue suivante , qui est la langue de la traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon les règles 12.3 et 23.1.b)).
2. En ce qui concerne la **ou les séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale, le cas échéant, la recherche internationale a été effectuée sur la base des éléments suivants :
  - a. Nature de l'élément :  
☐ un listage de la ou des séquences  
☐ un ou des tableaux relatifs au listage de la ou des séquences
  - b. Type de support :  
☐ sur papier sous forme écrite  
☐ sur support électronique sous forme déchiffrable par ordinateur
  - c. Moment du dépôt ou de la remise :  
☐ contenu(s) dans la demande internationale telle que déposée  
☐ déposé(s) avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur  
☐ remis ultérieurement à la présente administration aux fins de la recherche
3. ☐ De plus, lorsque plus d'une version ou d'une copie d'un listage des séquences ou d'un ou plusieurs tableaux y relatifs a été déposée, les déclarations requises selon lesquelles les informations fournies ultérieurement ou au titre de copies supplémentaires sont identiques à celles initialement fournies et ne vont pas au-delà de la divulgation faite dans la demande internationale telle que déposée initialement, selon le cas, ont été remises.
4. Commentaires complémentaires :

**OPINION ÉCRITE DE L'ADMINISTRATION  
CHARGÉE DE LA RECHERCHE INTERNATIONALE**

Demande internationale n°  
PCT/FR2005/000713

---

**Cadre n° V Déclaration motivée selon la règle 43*bis*.1(a)(i) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

---

**1. Déclaration**

Nouveauté	Oui :	Revendications	1-23
	Non :	Revendications	24-29
Activité inventive	Oui :	Revendications	-
	Non :	Revendications	1-29
Possibilité d'application industrielle	Oui :	Revendications	1-29
	Non :	Revendications	

**2. Citations et explications**

**voir feuille séparée**

---

**Cadre n° VI Certains documents cités**

---

**1. Certains documents publiés (règles 43*bis*.1 et 70.10)**

et / ou

**2. Divulgations non écrites (règles 43*bis*.1 et 70.9)**

**voir formulaire 210**

---

**Cadre n° VIII Observations relatives à la demande internationale**

---

Les observations suivantes sont faites au sujet de la clarté des revendications, de la description et des dessins et de la question de savoir si les revendications se fondent entièrement sur la description :

**voir feuille séparée**

**Concernant le point V**

**Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

**V.i. Il est fait référence aux documents suivants:**

- D1 : WO 01/32654 A (AUVIN SERGE ; CHABRIER DE LASSAUNIERE PIERRE (FR);  
SOD CONSEILS RECH A) 10 mai 2001 (2001-05-10)  
D2 : WO 02/40016 A (PIGNOL BERNADETTE ; AUVIN SERGE (FR); CHABRIER DE  
LASSAUNIERE PIERRE () 23 mai 2002 (2002-05-23)

**V.ii. Article 33(2) PCT.**

La présente demande ne remplit pas les conditions énoncées dans l'article 33(1) PCT, l'objet des revendications 24-29 n'étant pas conforme au critère de nouveauté défini par l'article 33(2) PCT.

(a) L'étendue de la protection recherchée pour les revendications 24-29, telles qu'elles sont formulées, est considérée comme une "première utilisation thérapeutique". Des revendications formulées ainsi ne sont autorisées que s'il n'existe pas d'utilisation thérapeutique antérieure. Par conséquent, tout document divulguant l'utilisation d'un dérivé hétérocyclique de formule (I) en association avec une autre substance à activité thérapeutique en thérapie est pertinent pour la nouveauté des revendications 24-29.

(b) En outre, dans une revendication qui porte sur une préparation d'une substance active connue, de structure définie, comprenant au moins une substance à activité thérapeutique, dans laquelle la caractéristique "et au moins une substance à activité thérapeutique" signifie qu'un autre principe actif est ajouté à la substance active, l'adjonction dans le mélange d'une substance à activité thérapeutique indéterminée ne peut, compte tenu du nombre illimité des substances entrant en ligne de compte, être considérée comme un complément concret, à caractère distinctif, apporté à cette première substance active, aussi longtemps que cette caractéristique nécessaire pour que la nouveauté de l'invention soit reconnue n'est pas une caractéristique concrète permettant à l'homme du métier de constater ce qui doit être ajouté à cette substance active.

(c) Le document D1 divulgue des dérivés de la phénothiazine qui correspondent aux composés de la présente demande (p. 1, lignes 1-10; p. 2, lignes 5-6; p. 3, ligne 17 - p. 4, ligne 9; p. 7, lignes 1-4 et 23; p. 8, lignes 5-8 et 15-21; p. 11, ligne 3 - p. 12, ligne 16; p. 19, ligne 21 - p. 27, ligne 3; p. 27, ligne 11 - p. 28, ligne 18; revendications 12-18, 23) ainsi que des compositions pharmaceutiques comprenant, à titre de principe actif, au moins un de ces composés (p. 18, ligne 17 - p. 19, ligne 16; revendication 11). Ceci implique qu'une combinaison de plusieurs composés de formule (I) est également divulguée dans D1. Dès lors, au vu des points V.ii(a)-(b), l'objet des revendications 24-29 n'est pas nouveau vis-à-vis de D1.

### V.iii. Article 33(3) PCT.

(a) Le problème que se propose de résoudre la présente demande est la provision d'un médicament alternatif pour la prévention et/ou le traitement de la perte d'audition.

La solution proposée est l'utilisation d'un dérivé de la phénothiazine présentant une activité inhibitrice des calpaïnes et une activité piègeuse des formes réactives de l'oxygène (p. 1, lignes 1-6).

(b) La présente demande ne remplit pas les conditions énoncées dans l'article 33(1) PCT, l'objet des revendications 1-29, pour autant qu'il soit nouveau, n'impliquant pas une activité inventive telle que définie par l'article 33(3) PCT.

(c) Le document D2, qui est considéré comme l'état de la technique le plus proche, décrit l'utilisation d'une association d'inhibiteurs de calpaïne et de piègeurs des formes réactives de l'oxygène pour le traitement de pathologies où ces enzymes et/ou ces espèces radicalaires sont impliquées, comme la perte d'audition (p. 1, lignes 1-27; p. 2, lignes 21-27; p. 4, lignes 1-12; p. 12, lignes 14-25; revendications 1, 2, 9-12, 20, 23). De manière préférentielle, les piègeurs des formes réactives de l'oxygène peuvent être des phénothiazines (p. 6, ligne 11 - p. 7, ligne 12; p. 11, ligne 28 - p. 12, ligne 2) et les inhibiteurs de calpaïne peuvent être des dérivés d'acides aminés, comme par exemple Z-Leu-Leu-H ou Z-Leu-Phe-H (p. 12, lignes 3-13; exemple 2).

L'objet des revendications 1-29 - pour autant qu'il soit nouveau - en diffère en ce qu'un seul composé, unifiant l'activité inhibitrice des calpaïnes et l'activité piègeuse des formes réactives de l'oxygène est utilisé dans le même but thérapeutique.

Le problème que se propose de résoudre la présente invention peut donc être considéré

comme étant la provision d'un médicament alternatif présentant une activité inhibitrice des calpaïnes et une activité piègeuse des formes réactives de l'oxygène pour la prévention et/ou le traitement de la perte d'audition.

La solution proposée dans la revendication indépendante 1 de la présente demande n'est pas considérée comme inventive (article 33(3) PCT) pour les raisons suivantes:

Du document D1, il est connu que les composés de la présente demande présentent une activité inhibitrice des calpaïnes et/ou une activité piègeuse des formes réactives de l'oxygène et qu'ils peuvent être utilisés pour toutes les pathologies dans lesquelles les formes ROS et les calpaïnes sont impliquées (voir également point V.II).

Dès lors, il est considéré que l'homme du métier aurait été inévitablement amené à utiliser ces composés pour le traitement de la perte d'audition, en s'attendant à un résultat positif.

En l'absence d'arguments convaincants et/ou de données additionnelles démontrant un effet inattendu et/ou surprenant lié à l'utilisation des composés de la présente demande comparée à celle des composés de D2, la solution proposée dans la revendication indépendante 1 ne peut pas être considérée - à présent - comme impliquant une activité inventive (article 33(3) PCT).

(d) Les revendications dépendantes 2-23 et 25-29 ne contiennent pas de caractéristiques qui, combinées avec les caractéristiques d'une quelconque revendication à laquelle elles se réfèrent, satisfont aux exigences du PCT en matière d'activité inventive (Article 33(3) PCT).

### **Concernant le point VIII**

#### **Certaines observations relatives à la demande internationale**

Les termes "au moins une autre substance à activité pharmaceutique", "au moins une autre substance à activité pharmaceutique susceptible de prévenir et/ou traiter la perte d'audition ou bien de prévenir et/ou traiter toutes pathologies associées à la perte d'audition" et "au moins une substance à activité thérapeutique" utilisés dans les revendications 21-22 et 24-29 sont vagues et équivoques, et laissent un doute quant à la signification des caractéristiques techniques auxquelles ils se réfèrent. L'objet des dites revendications n'est donc pas clairement défini (Article 6 PCT).

En outre, la revendication 22 ne satisfait pas aux conditions requises à l'article 6 PCT, dans la mesure où l'objet pour lequel une protection est recherchée n'est pas clairement défini. La revendication 22 tente de définir cet objet par le résultat à atteindre, notamment "au moins une autre substance à activité pharmaceutique susceptible de prévenir et/ou traiter la perte d'audition ou bien de prévenir et/ou traiter toutes pathologies associées à la perte d'audition", ce qui revient simplement à énoncer le problème fondamental que doit résoudre l'invention, sans fournir les caractéristiques techniques nécessaires pour parvenir à ce résultat.